

· 临床研究 ·

角膜移植术后植片失功患者的病毒学检测

郭雨欣¹ 孙彬佳² 彭荣梅¹ 洪晶¹¹北京大学第三医院眼科 眼部神经损伤的重建保护与康复北京市重点实验室,北京 100191;²温州医科大学附属眼视光医院,温州 325027

通信作者:洪晶,Email:hongjing196401@163.com

【摘要】目的 调查角膜移植术后植片失功患者再次行角膜移植手术时的病毒学检测结果,以及多种病毒检测手段的诊断效能。**方法** 采用病例对照研究,连续纳入 2018 年 3—12 月于北京大学第三医院眼科就诊的植片失功患者 14 例作为植片失功组,同时连续纳入大泡性角膜病变(BK)患者 15 例作为 BK 组,所有患者均为单眼发病且具有角膜移植手术指征。手术当日取静脉血获得血清样本,角膜移植术中获得房水及角膜组织标本。采用 PCR 法检测房水、角膜标本中病毒 DNA,酶联免疫吸附试验检测血清及房水中病毒抗体含量,并计算 Goldmann-Witmer 系数(GWC)。检测病毒种类包括单纯疱疹病毒(HSV)、带状疱疹病毒(VZV)和巨细胞病毒(CMV)。植片失功组是否存在高眼压表现、既往多次角膜移植手术史及病毒性角膜炎病史与任一病毒检测结果阳性间的关系采用 kappa 一致性检验分析。**结果** 植片失功组本次角膜移植术中病毒检测共 9 眼(9/14)至少一项病毒检测结果阳性,其中 CMV 阳性 6 眼(6/14),VZV 阳性 3 眼(3/14);房水 PCR 阳性 5 眼(5/14),角膜组织 PCR 阳性 5 眼(5/14),房水病毒抗体 GWC 升高 3 眼(3/10),病毒 DNA 与抗体检测的一致性较差。BK 组检测发现 2 眼(2/15)房水 CMV GWC 系数升高。植片失功组病毒检测阳性率为 64.2%(9/14),明显高于 BK 组的 13.3%(2/15),差异有统计学意义($P=0.014$)。植片失功组中 7 眼(7/14)有高眼压表现、3 眼(3/14)有多次角膜移植手术史、6 眼(6/14)既往有病毒性角膜炎病史,但以上因素均与术中病毒检测结果一致性差($\kappa=0.143$ 、 -0.155 、 -0.286)。**结论** 病毒感染为植片失功的常见病因,再次行角膜移植术中联合多种病毒检测手段有助于明确病因及病毒感染状态,指导后续治疗。

【关键词】 角膜移植; 眼部感染, 病毒性; 聚合酶链式反应; 植片失功; 角膜内皮炎; Goldmann-Witmer 系数

基金项目: 国家自然科学基金项目(81970768); 北京大学第三医院眼科开放课题基金项目(BKLOF-BYSY2021-02)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20220216-00056

Virological analysis of patients with corneal graft failure after keratoplasty

Guo Yuxin¹, Sun Binjia², Peng Rongmei¹, Hong Jing¹¹Department of Ophthalmology, Peking University Third Hospital & Beijing Key Laboratory of Restoration of Damaged Ocular Nerve, Beijing 100191, China; ²Eye Hospital and School of Ophthalmology and Optometry, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325027, China

Corresponding author: Hong Jing, Email: hongjing196401@163.com

[Abstract] Objective To investigate the virological testing results of patients with corneal graft at the time of repeat keratoplasty and the diagnostic efficacy of multiple viral examinations. **Methods** A case-control study was conducted. A total of 14 consecutive patients diagnosed with corneal graft failure were enrolled as graft failure group from March 2018 to December 2018 in Peking University Third Hospital, and 15 consecutive patients diagnosed with bullous keratopathy (BK) were enrolled as BK group in the meantime. All patients had unilateral involvement and indications for keratoplasty. Serum samples were collected from venous blood on the day of surgery, and specimens of aqueous humor and corneal tissue were obtained during corneal transplantation. Viral DNA in aqueous humor and corneal specimens was detected by real-time polymerase chain reaction (PCR). The level of viral antibodies in serum and aqueous humor was determined by enzyme-linked immunosorbent assay and the Goldmann-Witmer coefficient (GWC) was calculated. The tested viral species included herpes simplex virus (HSV), herpes zoster virus (VZV),

and cytomegalovirus (CMV). For graft failure group, the relevance between elevated intraocular pressure, multiple previous keratoplasty surgeries, histories of viral keratitis and any positive result of viral analyses in this study were measured by the kappa consistency test. This study adhered to the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Peking University Third Hospital (No. 2017299-02). Written informed consent was obtained from each subject. **Results** At the time of keratoplasty, 9 out of 14 eyes in the graft failure group tested positive for at least one type of virus, with 6 eyes positive for CMV and 3 eyes positive for VZV. Positive aqueous humor PCR analysis detected VZV in 5 out of 14 eyes. Corneal tissue PCR analysis detected CMV in 5 out of 14 eyes. Positive GWC calculations detected CMV in 3 out of 10 eyes. The concordance between viral DNA and antibody detection was poor. All eyes in BK group were negative for the virological test, except for 2 eyes (2/15) with elevated aqueous humor GWC for CMV. The prevalence of viral infection was 64.2% (9/14) in graft failure group, which was significantly higher than 13.3% (2/15) in BK group ($P=0.014$). In graft failure group, 7 eyes (7/14) had elevated intraocular pressure, 3 eyes (3/14) had multiple keratoplasty surgeries, and 6 eyes (6/14) had viral keratitis before this keratoplasty. However, none of these factors showed significant relevance with positive virological results ($\kappa=0.143, -0.155, -0.286$). **Conclusions** Viral infection has become a major cause of corneal graft failure. A combination of various virological analyses during keratoplasty can help to clarify the etiology and the viral infection status, and ultimately guide subsequent treatment.

[**Key words**] Corneal transplantation; Eye infections, viral; Polymerase chain reaction; Graft failure; Corneal endotheliitis; Goldmann-Witmer coefficient

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81970768); Peking University Third Hospital Ophthalmology Research Grant (BKLOF-BYSY2021-02)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20220216-00056

角膜植片失功是导致角膜移植手术失败的直接原因。既往认为,植片失功的主要病因包括角膜移植术后的免疫排斥反应和植片内皮细胞的自然衰竭。随着角膜移植手术技术及围手术期用药的不断改良和规范,植片失功的发生率已明显下降。然而,近年来有关角膜移植术后病毒感染引起植片失功的报道逐渐增多^[1-2],国内尚无相关发病率统计。国外文献报道,取角膜移植术后失功的植片进行检测,3.9%~14.3%呈病毒性^[3-4],可见病毒感染已成为角膜移植手术失败的重要原因。角膜移植术后病毒感染多为术后数日至数年出现的角膜内皮炎,其发病可能与既往隐匿感染漏诊、局部组织内潜伏病毒激活和角膜植片病毒传播有关^[1-2,5]。裂隙灯显微镜下的典型表现为角膜局限或弥漫水肿,并且水肿区的角膜内皮会出现散在或斑块状的污秽色素羊脂状角膜后沉着物(keratic precipitates, KP);部分合并小梁网炎者可出现中度眼压升高^[6]。角膜移植术后患者常规应用糖皮质激素及免疫抑制剂导致病毒感染的临床表现往往不典型,临床诊断时常依赖于房水或角膜组织的病毒 PCR 检测。然而,对于病程较长的病例单纯应用 PCR 检测能否有效诊断病毒感染尚不明确。本研究拟探讨角膜移植术后植片失功患者行再次角膜移植手术时病毒学检测结果以及多种病毒检测手段的诊断效能。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用病例对照研究,连续纳入 2018 年 3—12 月就诊于北京大学第三医院眼科、临床诊断为角膜移植术后植片失功且具有角膜移植手术指征的患者 14 例作为植片失功组;另外连续纳入同一中心同时期内临床诊断为大泡性角膜病变(bullous keratopathy, BK)且具有角膜移植手术指征的患者 15 例作为 BK 组。所有患者入组前根据自述及既往病历记录明确末次角膜移植或内眼手术的时间、次数及具体术式,经过最佳矫正视力、iCare 回弹式眼压计、裂隙灯显微镜、眼前节光学相干断层扫描(anterior segment optical coherence tomography, AS-OCT)、活体激光扫描共聚焦显微镜(*in vivo* confocal microscopy, IVCM)检查明确临床诊断及手术指征,除外前房及角膜内皮有明显炎症未控制的情况。纳入标准:(1)角膜移植术后植片失功 角膜移植术后出现的角膜植片水肿,可伴或不伴 KP, AS-OCT 检查显示角膜均匀水肿、中央厚度 $>650\ \mu\text{m}$, IVCM 检查显示角膜内皮细胞密度 $<500/\text{mm}^2$ 或测不出。应用试验性抗病毒、抗排斥治疗后未见好转。(2)BK 内眼手术中明确存在角膜内皮损伤病史或术后 3 个月以上出现的角膜水肿, AS-OCT 检查显示角膜均匀水肿、厚度 $>600\ \mu\text{m}$, IVCM 检查显示角膜内皮细

胞密度 $<500/\text{mm}^2$ 或测不出。排除标准: (1) 既往有其他非病毒性角膜或眼内感染史; (2) 硅油填充眼; (3) 患有免疫缺陷性疾病者; (4) BK 组中存在既往眼部病毒感染病史者。2 个组患者均为单眼发病, 组间性别分布及发病时间 (患者主诉或出现角膜植片水肿/混浊体征至本次角膜移植手术的时间) 比较, 差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$); 植片失功组患者年龄明显低于 BK 组, 本次发病距末次角膜移植时间明显短于 BK 组, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$) (表 1)。本研究遵循《赫尔辛基宣言》, 研究方案经北京大学第三医院伦理委员会批准 (批文号: 2017299-02), 所有患者均对本研究知情同意并签署知情同意书。

表 1 2 个组患者基线特征比较
Table 1 Comparison of demographics between two groups

组别	例数/ 眼数	年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁) ^a	性别构成比 (男/女, n) ^b	发病时间 ($\bar{x}\pm s$, 个月) ^a	本次发病距末次角膜 移植时间($\bar{x}\pm s$, 个月) ^a
植片失功组	14/14	42.7 \pm 28.1	7/7	15.0 \pm 24.6	16.3 \pm 17.7
BK 组	15/15	62.9 \pm 17.0	9/6	12.3 \pm 11.6	62.0 \pm 58.1
<i>t</i> 值		-2.326	-	0.475	-2.908
<i>P</i> 值		0.030	0.715	0.639	0.010

注: (a: 独立样本 *t* 检验; b: Fisher 精确检验) BK: 大泡性角膜病变; -: 无数据

Note: (a: Independent samples *t*-test; b: Fisher exact test) BK: bullous keratopathy; -: no data

1.2 方法

1.2.1 标本采集 角膜移植手术当日采集患者静脉血清标本。角膜移植前通过前房穿刺收集至少 0.2 ml 房水标本, 在植床制备过程中获取患者全层角膜或内皮/后弹力层组织。所有标本均置于无 RNA/DNA 酶的离心管 [爱思进生物技术 (杭州) 有限公司], $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存。

1.2.2 手术方法 所有手术均由同一医师完成。(1) 角膜内皮移植术应用于中央角膜厚度 $<1\ 000\ \mu\text{m}$ 且无明显基质混浊的患者。术前 30 min 术眼点用 2% 毛果芸香碱 3 次缩瞳, 成年患者采用球后麻醉, 儿童采用全身麻醉。植床、植片直径均为 8.0 mm。于上方角膜缘外 1.0 mm 处制作 3.0 mm 隧道切口及 2~3 个 1.0 mm 侧切口, 前房内注入黏弹剂后, 应用反向晶状体勾剥除标记植床范围内后弹力层, 手动注吸吸除前房内黏弹剂。应用人工前房及自动微型角膜刀完成厚度为 100~120 μm 的植片制作, 10-0 尼龙线牵引辅助植入植片。通过角膜表面挤压辅助展开、居中内皮植片后, 前房注入空气泡支撑、固定植片。(2) 穿透角膜移植术应用于中央角膜厚度 $\geq 1\ 000\ \mu\text{m}$ 的患者。术前 30 min 术眼点用 2% 毛果芸香碱 3 次缩瞳, 静脉输注 20% 甘露醇 250 ml, 采用全身麻醉。植床直径为

7.5~8.0 mm, 应用角膜环钻钻取角膜深度 1/2~3/4, 行前房穿刺, 前房内注入少量黏弹剂, 用角膜剪完成植床制作, 冲洗眼内黏弹剂。植片直径较植床大 0.5 mm, 采用 10-0 尼龙线间断缝合 16 针。

1.2.3 病毒检测 检测病毒种类包括单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus, HSV)、带状疱疹病毒 (varicella-zoster virus, VZV) 和巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV)。(1) 实时 PCR 检测房水、角膜标本中病毒 DNA 应用试剂盒 QIAamp DNA Microkit (50) (德国 Qiagen 公司) 提取房水及角膜组织核酸。采用 Prism 7500 实时荧光定量 PCR 仪 (美国 ABI 公司) 进行 PCR 检测。HSV-1/2、VZV 和 CMV 的引物及探针由标准核

酸测定试剂盒 (上海之江生物科技股份有限公司) 提供。扩增条件: $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 预变性 2 min, $94\text{ }^{\circ}\text{C}$ 变性 2 min; $93\text{ }^{\circ}\text{C}$ 变性 15 s, $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 退火 1 min, $72\text{ }^{\circ}\text{C}$ 延伸 1 min, 循环 40 次; 单点荧光检测在 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, 反应体系为 40 μl 。(2) 酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测血清及房水中病毒抗体含量由实验室另一不知晓 PCR 检测结果的技术员进行抗体检测。应用

ELISA 试剂盒分别检测房水及血清中 HSV-1/2、VZV、CMV 的特异性 IgG 抗体水平 (德国维润赛润研发有限公司) 以及总 IgG 抗体水平 (美国 BD 公司), 并计算 Goldmann-Witmer 系数 (Goldmann-Witmer coefficient, GWC)。GWC = (房水特异性 IgG 抗体滴度/房水总 IgG 抗体滴度)/(血清特异性 IgG 抗体滴度/血清总 IgG 抗体滴度)。若房水标本中某一病毒特异性抗体滴度 $>9\ \text{U/ml}$ 且其 GWC >3 , 则认为眼内有特异性病毒抗体生成。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行统计分析。患者年龄、发病时间经 Shapiro-Wilk 检验证实呈正态分布, 以 $\bar{x}\pm s$ 表示。计数资料以频数或率表示。植片失功组与 BK 组性别分布、眼压升高病例数及病毒检测阳性率比较采用 Fisher 精确检验。2 个组年龄、发病时间比较采用独立样本 *t* 检验。采用双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。植片失功组是否存在高眼压表现、既往多次角膜移植手术史及病毒性角膜炎病史与任一病毒检测结果阳性间的关系采用 kappa 一致性检验分析, $\text{kappa}<0.4$ 为一一致性差, $0.4\leq\text{kappa}<0.75$ 为一一致性一般, $0.75\leq\text{kappa}<1.0$ 为一一致性较好。

2 结果

2.1 病毒检测

植片失功组 4 眼因前房浅在角膜移植术中未获得足量房水,仅行房水及角膜组织 PCR 检测;其余 10 眼及 BK 组 15 眼均进行病毒 DNA 及抗体检测。

植片失功组共 9 眼(9/14)发现至少一项病毒检测结果阳性,其中 CMV 阳性 6 眼(6/14),VZV 阳性 3 眼(3/14)。植片失功组中,房水 PCR 阳性 5 眼(5/14),角膜组织 PCR 阳性 5 眼(5/14),房水病毒抗体 GWC 升高 3 眼(3/10);其中,存在 2 种检测结果阳性者 2 例(2/10),3 种检测结果均阳性者仅 1 例(1/10),各检测方法间一致性差(表 2)。BK 组 2 眼(2/15)房水 CMV GWC 升高,其 GWC 分别为 3.02 和 4.91,其余均为阴性。植片失功组病毒检测阳性率为 64.2%(9/14),明显高于 BK 组的 13.3%(2/15),差异有统计学意义($P=0.014$)。

2.2 植片失功组病毒检测阳性与临床特征的一致性分析

植片失功组中 7 眼(7/14)出现角膜植片失功前有高眼压表现,3 眼(3/14)在本次角膜移植术前即存在 ≥ 2 次的角膜移植手术史,6 眼(6/14)在首次角膜移植术前即存在病毒性角膜炎病史,与术中病毒检测结果一致性均差($\kappa=0.143$ 、 -0.155 、 -0.286)。

3 讨论

对于植片失功患者,再次行角膜移植时明确病因至关重要。既往有角膜移植手术史者,对于排斥反应或内皮细胞自然衰竭继发的植片失功,再次行角膜移植后均建议适当增加糖皮质激素及免疫抑制剂应用强度和时^[7]。而对于病毒感染继发的植片失功,大量糖皮质激素及免疫抑制剂反而增加潜伏病毒再激活风险。通过联合多种检测手段,本研究在植片失功患者中发现 9 眼(9/14)存在至少一项病毒检测结果阳性,其中 CMV 为主要致病原。本研究中病毒阳性率明显高于既往研究^[3-4],分析可能原因为:(1)检测病毒种类和手段不同。本研究联合多种检测手段筛查 HSV、VZV 及 CMV 感染情况,而文献^[3-4]仅通过 PCR 或免疫组织化学方法检测 HSV-1;(2)本研究中主要致病原为 CMV,其所致角膜内皮炎在亚洲人群中发病率明显高于其他人^[8]。例如,有英国研究者回顾筛查失功角膜植片均未发现 CMV 感染^[8],而中国台湾研究者在角膜移植术中行病毒检测发现 CMV 感染率高达 36.7%^[5]。鉴于 CMV 感染致植片失功病例报道也多集中在东南亚地区^[9-10],不排除发病存在种族差异可能。

角膜移植术中进行病毒检测的另一目的是明确患者眼内是否仍存在活动性感染。既往研究中发现,角膜移植时植片或受体若病毒检测阳性,其术后角膜细

表 2 植片失功组的临床特征及病毒检测
Table 2 Clinical characteristics and virological analysis results in graft failure group

编号	性别	年龄(岁)	眼别	发病时间(个月)	本次发病距末次角膜移植时间(个月)	眼部临床特征			病毒检测阳性		
						术后高眼压	多次角膜移植手术史 ^a	既往病毒性角膜炎 ^b	房水 PCR	角膜组织 PCR	GWC [病毒(数值)]
1	男	52	右	1	23	-	-	-	-	-	-
2	男	76	右	3	0	-	-	+	CMV	-	-
3	男	65	左	6	54	-	-	-	-	-	-
4	女	50	左	6	2	+	-	+	-	-	CMV(3.18)
5	男	5	左	12	24	+	+	-	CMV	CMV	CMV(9.72)
6	女	6	左	12	48	+	-	-	VZV	VZV	-
7	女	59	左	36	12	+	+	+	-	CMV	CMV(37.49)
8	男	62	左	6	30	-	-	+	-	-	N/A
9	女	79	右	6	18	-	-	-	-	-	N/A
10	女	1	左	12	6	-	-	-	-	CMV	N/A
11	女	4	右	12	6	+	+	-	-	CMV	N/A
12	女	29	左	2	1	+	-	+	-	-	-
13	男	51	左	1	3	-	-	-	VZV	-	-
14	男	59	右	95	1	+	-	+	VZV	-	-

注:a:指本次角膜植片失功前即存在 ≥ 2 次角膜移植手术史;b:指在首次角膜移植术前即存在病毒性角膜炎病史;PCR:聚合酶链式反应;GWC:Goldmann-Witmer 系数;CMV:巨细胞病毒;VZV:带状疱疹病毒;N/A:不适用

Note:a:at least twice keratoplasty experience before this graft failure;b:diagnosed with viral keratitis before the initial keratoplasty;PCR:polymerase chain reaction;GWC:Goldmann-Witmer coefficient;CMV:cytomegalovirus;VZV:varicella-zoster virus;N/A:not applicable

胞丢失率明显升高,且术后植片失功比例更高^[1-2,11]。Fernández López 等^[9]报道 CMV 房水阳性病例在角膜内皮移植后其植片存活时间仅为(8.0±3.8)个月,而这主要与病毒感染在角膜移植术后复发有关。Ang 等^[10]报道,对于既往有 CMV 性角膜内皮炎病史的患者,即使在经过成功抗病毒治疗、房水 PCR 检测转阴的情况下,角膜内皮移植术后 1 年内也仍有 60% 的复发率。尽管目前房水的 PCR 检测是诊断多种眼内病毒感染性疾病的金标准,但我们认为对于慢性病程患者,其实际诊断效能有限。本研究植片失功组中,过半患者(9/14)至少一项病毒检测结果阳性,其中仅 5 例(5/14)房水 PCR 阳性,多种病毒检测结果一致性较差,这可能为病毒感染在角膜移植术后发病率高提供了一种解释。一方面,有 3 例房水 PCR 检测阴性而角膜组织标本检测阳性。由于角膜移植术中常规仅涉及中央 8~9 mm 直径范围内中央全层或板层角膜,植床或前房内的感染灶可能在后期累及植片。另外,2 例病例房水 PCR 检测结果为阴性但抗体 GWC 升高,这可能与病毒感染病程后期病理过程已由病毒复制转为免疫反应有关。文献报道,病毒性葡萄膜炎发病超过 2 个月后也存在房水中难以检测出病毒核酸的情况^[12]。此外,房水中本身细胞含量低也可能导致 PCR 出现假阴性结果。与单纯行房水病毒 PCR 检测相比,角膜移植术中联合多种检测手段发现漏诊的活动性感染更有助于指导术后的抗病毒治疗及随访。

角膜移植术后的病毒感染一直是临床诊疗中的难点。近年来,随着相关病例报道的累积,有研究者试图总结其临床表现特点,为诊断提供帮助^[6]。例如典型病例常伴发病毒性前葡萄膜炎,可出现轻中度眼压升高;既往的病毒性角膜炎病史或反复的角膜移植手术史也可能提示植片失功与病毒感染有关。但在本研究的植片失功组内,以上因素与病毒检测结果之间一致性差,这可能与本研究中发病时间较长有关。角膜移植术后眼压升高较常见,且病因复杂,难以作为独立的鉴别点。而既往病毒感染史以及多次角膜植片失功、角膜移植病史,可能会由于早期临床上病毒检测手段相对受限,存在一定的误诊、漏诊,导致其在鉴别诊断时参考价值有限。综上,尽管部分病毒感染所致的植片失功可能存在一些特征性临床表现,在考虑再次行角膜移植时,仍建议联合多种病毒检测手段以明确病因。

此外,本研究结果显示,BK 组中 2 例(2/15)CMV GWC 升高,表现为弥漫角膜水肿而不伴明显前房炎症反应。伪装为 BK 的非典型内皮炎文献中也有报道^[13],本研究中 2 例患者也可能实为内皮炎病例。另

一可能则是目前通用的 GWC 阳性阈值(>3.0)设定偏低,对于角膜内皮炎或葡萄膜炎的诊断特异性不足。

本研究的局限性主要在于样本量较小,部分患者在角膜移植术前已应用抗病毒治疗,因此病毒检测结果与角膜植片失功早期的病毒感染发病情况存在一定差异。另外,由于患者房水量有限,部分病例无法兼顾多种病毒核酸及抗体检查。若疾病早期能够通过检测明确感染的病原体,在后续角膜移植中则能够选择特定病原体的多种检测手段综合诊断。

综上所述,病毒感染为角膜植片失功的常见病因。由于病程较长且临床表现不典型,再次行角膜移植术中联合多种病毒检测手段有助于明确病因及病毒感染状态,指导后续治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 郭雨欣:设计试验、分析/解释数据、论文撰写;孙彬佳:设计试验、实施研究、采集数据;彭荣梅:分析/解释数据、论文修改审查;洪晶:研究指导、论文修改审查

参考文献

- [1] Zhang S, Xiao G, Peng RM, et al. Clinical consequences of herpes simplex virus DNA in donor corneas: different prognosis and management of endothelial keratoplasty and deep anterior lamellar keratoplasty[J/OL]. J Clin Virol, 2020, 129: 104508 [2022-08-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32554307/>. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104508.
- [2] Qu JH, Peng RM, Xiao GG, et al. Loss of endothelial cells in viral DNA-positive grafts after keratoplasty: a 2-year follow-up study[J]. Br J Ophthalmol, 2022, 106(1): 26-31. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-317629.
- [3] Shulman J, Kropinak M, Ritterband DC, et al. Failed Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty grafts: a clinicopathologic analysis[J]. Am J Ophthalmol, 2009, 148(5): 752-759. DOI: 10.1016/j.ajo.2009.06.023.
- [4] Yin D, Huang A, Warrow D, et al. Detection of herpes simplex virus type 1 in failed Descemet stripping automated endothelial keratoplasty grafts[J]. Cornea, 2013, 32(9): 1189-1192. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31829b6d0c.
- [5] Hsiao CH, Hwang YS, Chuang WY, et al. Prevalence and clinical consequences of cytomegalovirus DNA in the aqueous humour and corneal transplants[J/OL]. Br J Ophthalmol, 2018, bjophthalmol-2018-312196 [2022-08-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29954783/>. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2018-312196.
- [6] 郭雨欣,洪晶.角膜移植手术后病毒感染的研究进展[J].中华眼科杂志,2019,55(9):713-716. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2019.09.018.
- [7] Guo YX, Hong J. Graft virus infection following corneal transplantation[J]. Chin J Ophthalmol, 2019, 55(9): 713-716. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2019.09.018.
- [8] 中华医学会眼科学分会角膜病学组.我国角膜移植手术用药专家共识(2016年)[J].中华眼科杂志,2016,52(10):733-737. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2016.10.004.
- [9] da Costa Paula CA, Gore DM, Shah K, et al. Cytomegalovirus infection is not a major cause of corneal graft failure in the United Kingdom[J]. Eye (Lond), 2019, 33(5): 833-837. DOI: 10.1038/s41433-018-0331-9.
- [10] Fernández López E, Chan E. Descemet stripping automated endothelial keratoplasty outcomes in patients with cytomegalovirus endotheliitis[J]. Cornea, 2017, 36(1): 108-112. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001028.
- [11] Ang M, Sng CC, Chee SP, et al. Outcomes of corneal transplantation for irreversible corneal decompensation secondary to corneal endotheliitis in

Asian eyes[J]. Am J Ophthalmol, 2013, 156(2) : 260-266. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.03.020.

[11] He LH, Qu JH, Peng RM, et al. Clinical manifestations and long-term outcomes of endothelial keratoplasty in patients with proven VZV-related endothelial decompensation[J]. Ocul Immunol Inflamm, 2023, 31(2) : 348-354. DOI: 10.1080/09273948.2022.2028292.

[12] De Groot-Mijnes JD, Rothova A, Van Loon AM, et al. Polymerase chain reaction and Goldmann-Witmer coefficient analysis are complimentary for the diagnosis of infectious uveitis[J]. Am J Ophthalmol, 2006, 141(2) : 313-318. DOI: 10.1016/j.ajo.2005.09.017.

[13] Papaioannou L, Tsolkas G, Theodosiadis P, et al. An atypical case of herpes simplex virus endotheliitis presented as bullous keratopathy[J]. Ocul Immunol Inflamm, 2013, 21(6) : 475-477. DOI: 10.3109/09273948.2013.815784.

(收稿日期:2023-02-20 修回日期:2023-08-11)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)

· 病例报告 ·

羊膜填塞疗法治疗外伤性角膜穿孔 2 例

赵文一 薛劲松 徐英男

南京医科大学附属眼科医院,南京 210029

通信作者:徐英男,Email:xyn20051151187@163.com

基金项目:南京医科大学科技发展基金项目(NUMB20210344)

Amniotic tamponade therapy for traumatic corneal perforation: 2 cases report

Zhao Wenyi, Xue Jinsong, Xu Yingnan

The Affiliated Eye Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Xu Yingnan, Email: xyn20051151187@163.com

Fund program: Science Development Foundation of Nanjing Medical University (NUMB20210344)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230307-00078

例 1,患者,男,51 岁,2021 年 9 月 30 日因左眼溅入铁屑后眼红、眼痛伴视力下降于当地医院就诊,予以左眼角膜异物取出术及左氧氟沙星滴眼液点眼治疗后症状好转。2021 年 10 月 20 日患者再次出现左眼红痛、流泪、视物模糊,至南京医科大学附属眼科医院就诊。眼科检查:裸眼视力左眼 0.12,右眼 1.0。裂隙灯显微镜下可见左眼角膜中央偏鼻下方约 1.5 mm × 2.0 mm 灰白色溃疡灶,深达基质层,溪流征(+),周边前房近消失,瞳孔直径约 3 mm,对光反射迟钝,晶状体轻度混浊,眼底窥不清(图 1A)。光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)检查显示角膜坏死组织覆盖在角膜穿孔处,呈楔形(图 1B)。右眼未见明显异常。诊断:左眼角膜异物取出术后;左眼角膜溃疡穿孔。患者入院后应用头孢他啶注射液 2 g 静脉滴注 1 次/d,加替沙星滴眼液、妥布霉素滴眼液 1 次/h 及加替沙星眼膏、妥布霉素眼膏每晚 1 次点左眼,并加压包扎。治疗后 3 d 左眼角膜穿孔未愈合,前房仍未形成,于 2021 年 10 月 26 日行左眼羊膜填塞术。术中于显微镜下彻底清除溃疡区坏死组织,于穿孔处向前房内注入黏弹剂,取 2 mm × 4 mm 眼科用湿性生物羊膜(瑞秀复®,广州瑞泰生物科技有限公司)卷成羊膜塞填塞于穿孔处,用 10-0 尼龙线呈十字形将羊膜卷缝合于角膜穿孔处,另取单层湿性生物羊膜上皮面朝下覆盖于角膜溃疡表面,其尺寸(直径约 5 mm)大于溃疡面 1.5~2.0 mm,用 10-0 尼龙线间断缝合于角膜,角膜缘注入复方氯化钠注射液置换前房黏弹剂,检查角膜水密性,确保前房形成,术后佩戴软性角膜接触镜。术后 1 d,左眼视力数指/眼前,表层羊膜和羊膜卷贴附平整,前房形成良好,羊膜植片在位,穿孔区密闭良好;术后 3 d,左眼视力 0.06,单层羊膜开始溶解,角膜上皮及穿

孔区基质组织逐渐生长;术后 20 d,左眼视力 0.1,羊膜卷与周边组织愈合良好,穿孔区角膜上皮愈合,基质层在羊膜卷支架作用下进一步修复,角膜厚度增加;术后 3 个月,左眼视力 0.3,羊膜卷与周边组织愈合良好(图 2~5)。

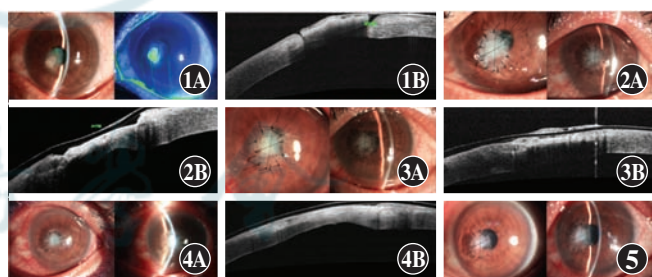


图 1 例 1 患者初诊眼部表现 A:眼前节照相可见角膜类圆形白色溃疡灶 B:OCT 检查示角膜坏死组织覆盖在角膜穿孔处 图 2 术后 1 d 眼部表现 A:眼前节照相可见表层羊膜和羊膜卷贴附平整,前房形成良好 B:OCT 检查示羊膜片在位,穿孔区密闭良好 图 3 术后 3 d 眼部表现 A:眼前节照相可见角膜表面羊膜开始溶解 B:OCT 检查示角膜上皮平滑,穿孔愈合 图 4 术后 20 d 眼部表现 A:眼前节照相可见羊膜卷与周边组织愈合良好 B:OCT 检查示穿孔区角膜上皮愈合,角膜厚度增加 图 5 术后 3 个月眼部表现 眼前节照相可见羊膜卷吸收,与周边组织愈合良好

例 2,患者,男,25 岁,2021 年 11 月 18 日因左眼被铁屑溅入后视力下降伴异物感于当地医院就诊,行角膜异物取出术,局部抗感染治疗,并于术后 7 d 及 20 d 复诊时再次行角膜异物取出术。2021 年 12 月 4 日因左眼视力明显下降至南京医科大学附属眼科医院就诊。眼科检查:裸眼视力左眼数指/眼前,左眼角膜中央偏下方可见一约 1.5 mm 圆形角膜穿孔,周边角膜